

22. インフルエンザウイルス研究センター

センター長 田代 真人

概要

当センターは、インフルエンザに関する研究・開発業務及び国の新型インフルエンザ事前準備と緊急対応体制の強化、及びワクチン製剤の品質管理体制の独立を目的として、平成21年4月1日に、6室構成、定員27名で村山庁舎に新設された。業務はインフルエンザの病原・病因・予防・診断・治療法等に関する研究、レファレンス業務、細胞培養ワクチン及び経鼻接種方法の開発、ワクチン製剤の品質管理及び国際協力である。第1室(ウイルスサーベイランス)、第2室(診断検査、国内外研修)、第3室(ワクチン製剤品質管理、GMP管理)、第4室(季節性・新型ワクチン製造株の開発)、第5室(細胞培養ワクチン開発)、第6室(経鼻接種ワクチン開発)が業務を分担・協力しながら実施している。

人事異動では、平成23年4月1日付で長谷川秀樹第6室長が感染病理部長に昇任、平成23年6月1日付で今井正樹主任研究官が採用、平成24年3月31日付で松井清彦主任研究官が辞職した。

センター設立直後に始まった(H1N1)2009パンデミックは1年後には終息したが、国による終息宣言が平成23年3月まで延びたため、ようやく平成23年度から、センター本来の研究業務である通常の季節性インフルエンザ対応、ワクチン品質管理および新型インフルエンザへの事前準備を本格的に開始した。この間に、国内外での研究・業務が増え続ける一方で、定員削減・採用抑制・予算削除が実施され、当初の新型インフルエンザワクチン開発研究計画の実施に大きな支障が生じている。

流行動向調査(サーベイランス)事業を地衛研、感染症情報センター、海外機関と協力して進めた。流行ウイルスの抗原・遺伝子解析、流行予測、薬剤耐性モニターを継続し、WHO及び厚労省の依頼に応じて季節性及びH5N1プレパンデミックワクチン製造株を開発・選定・供給した。また、サーベイランスとワクチン製造に必要な抗原解析及び品質管理用の各種標準品の製造・配布及び技術支援を行った。更に、迅速で効率のよい各種検査法を開発して国内外に普及し、また一部の地衛研に対して診断検査の品質管理試験を実施した。ワクチン品質管理業務では、ワクチン国家検定と各標準品に関するレファレンス業務を担当し、生物学的製剤GMPにも協力した。また国家検定S

OP改定、標準品の開発整備、GMP中心の国際的品質管理体制の確立に努め、ワクチン製剤の安全性と有効性の確保というNCLの責任を果たした。

国際協力では、新たなWHOパンデミックインフルエンザ基本構想(PIP-Framework)に基づく世界インフルエンザ監視対応体制(GISRS)の基幹であるWHOインフルエンザ協力センターとして、サーベイランス活動及びパンデミック緊急対応計画の再検討・改善・強化への助言・提言とその実施を担った。通常世界各国の分離株・臨床検体の解析、流行予測及び候補ワクチンの効果予測から、南北半球向けのWHOワクチン推奨株を選定した。WHO世界インフルエンザ行動計画に参画し、PCR診断、薬剤耐性の各作業班、世界インフルエンザ研究計画の推進、臨床対応指針改訂、ワクチン株選定改良、ワクチン品質管理、細胞培養ワクチン開発などで重要な役割を果たし、またWHO、JICA等の依頼に応じて、海外への技術指導、研修を行った。WHO H5N1指定研究室として、世界各地の高病原性H5N1の診断、分離、性状解析、技術支援を実施した。また、WHO Essential Regulatory Laboratoryとして、ワクチン製造候補株の開発及び参照品の作製、国際標準化、分与及び周辺諸国への技術研修と精度管理試験等を実施した。

国の新型インフルエンザ計画として、平成25年度までに、半年以内により有効なワクチンを国民全員に供給できる体制の確立を目標に、細胞培養ワクチン及び経鼻接種方式の実用化を、WHO及び国内外メーカーと協力して推進した。臨床試験を実施して、また製造施設の建設を推進した。また、細胞培養ワクチン製造用シードウイルスの作製法、品質確保の確立を進めた。

業績

調査・研究

I. インフルエンザウイルスに関する研究

1. インフルエンザワクチンの臨床評価に関する研究

ワクチン接種により得られるヒト血清抗体に対する流行株

の交叉反応性を調べることは、インフルエンザワクチンの有効性やワクチン株の変更の必要性を検討するうえで重要である。そこで、成人層および老人層の各群30名からワクチン接種前後のペア血清検体を収集し、流行株に対する交叉反応性を赤血球凝集抑制試験にて評価した。アメリカ、イギリス、オーストラリア、中国から入手したヒト血清についても同様の評価を行った。その成績はWHOインフルエンザ協力センター間で交換された。2月と9月に開催されたWHOインフルエンザワクチン推奨株選定会議で議論され、ワクチン株選定の資料として活用された。[岸田典子、徐紅、今井正樹、藤崎誠一郎、高下恵美、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、金南希、佐藤彩、齋藤玲子*、田代真人、小田切孝人：*新潟大学国際感染医学講座]

2. 孵化鶏卵馴化によって起こる変異の研究

発育鶏卵に馴化したMDCK由来H3N2ウイルスのHA遺伝子を解析し、馴化したウイルスにはHA蛋白に194位のアミノ酸置換(L→P)を同定した。その後、さらに数を増やして馴化ウイルスの遺伝子解析をおこなった。前回と同様に、8つのウイルスのうち6つについて、HA蛋白の194位のアミノ酸置換(L→P)が認められた。また2つのウイルスにおいて、HA蛋白に156位のアミノ酸置換(H→R)が認められた。この2箇所の置換がインフルエンザウイルスの卵馴化に関与していると考えられた。[徐紅、金南希、藤崎誠一郎、高下恵美、伊東玲子、菅原裕美、土井輝子、田代真人、小田切孝人]

3. 新規抗インフルエンザ薬感受性試験系の構築

2011年3月に新規抗インフルエンザ薬ファビピラビルが日本で承認申請され、現在審査が行われている。ファビピラビルは既存の抗インフルエンザ薬とは異なる新規機序をもつため、現行の抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスにおいて実施されている薬剤感受性試験系は利用できない。したがって、ファビピラビル耐性株の検出には新たな試験系の構築が必要である。そこで、ファビピラビルに対する感受性試験系を新規に構築した。さらに、構築した試験系を用いて、ファビピラビルの臨床試験において採取されたファビピラビル投与前後の検体から分離されたウイルスを解析し、ファビピラビル耐性株のスクリーニングを行った。[高下恵美、江島美穂、土井輝子、田代真人、小田切孝人]

4. ノイラミニダーゼ阻害剤感受性低下を示したインフルエンザウイルスの性状解析

インフルエンザウイルスB型分離株に、ノイラミニダーゼ(N A)阻害剤に対して感受性の低下を示す2株を検出した。これら2株は既知の薬剤耐性アミノ酸置換を有していなかったが、NA内に他の流行株には見られないアミノ酸置換(E105K, P139S/P)をそれぞれ有していた。これらのアミノ酸置換が薬剤感受性低下の原因であるかを確認するため、分離株を用いてブランク純化ウイルス、およびリバースジェネティクス法を用いたリコンビナントウイルスを作製し、上記アミノ酸置換を持つウイルスが薬剤感受性低下を示すことを確認した。これによりE105K, P139SがNA阻害剤に対し感受性低下を引き起こすことが明らかとなった。[藤崎誠一郎、今井正樹、高下恵美、江島美穂、金南希、佐藤彩、田代真人、小田切孝人]

5. インフルエンザウイルスの遺伝子に基づくタンパク質の機能解析

インフルエンザウイルスの機能的遺伝子解析を感染研病原体ゲノム解析研究センターと協力し進めた。①既知の薬剤耐性アミノ酸置換を持たないにもかかわらず、NA阻害剤感受性試験で感受性低下を示すB型インフルエンザウイルスを検出した。このウイルスについて、NA立体構造の予測および薬剤結合強度の変化を解析し、感受性低下を引き起こす機構について解析を進めた。②インフルエンザウイルスに対するワクチン候補株選定の一つの手段となることを目標とし、抗原性変化を予測する系の確立を計画した。A/H3N2亜型で、抗原性が異なる2007/08シーズンと2009/2010シーズン、および、抗原性には差は無いが遺伝子的には明確に区別される2009/2010シーズンの2集団をモデルとし、立体構造の推測と抗原性変化の予測を進めた。③A/H1N1pdm09亜型をモデルとし、NA阻害剤感受性試験の結果を利用してNAタンパク質内のアミノ酸置換がオセルタミビルとの結合強度に与える影響と、NA活性に与える影響の予測を実施した。[藤崎誠一郎、金南希、佐藤彩、佐藤裕徳*、本村和嗣*、横山勝*、小口晃央**、山崎秀司**、藤田信之**、田代真人、小田切孝人：*病原体ゲノム解析センター、**独立行政法人製品評価技術基盤機構]

6. 外部精度管理の実施

全国11ヶ所のコア・サポート地方衛生研究所において、インフルエンザウイルス核酸診断検査法(リアルタイムRT-PCR法)に対する外部精度管理を実施した。各所から報告された結果をもとに解析を行い、検査法で何らかの問題点があった場合はトラブルシューティングを個別に行い、検査系の改善に向けた助

言等を行った。[影山努、松井清彦、高山郁代、中内美名、高下恵美、小田切孝人]

7. ブタ由来 A/H3N2インフルエンザウイルス遺伝子診断検査の構築

2011年7月以降、北米ブタ由来H3N2インフルエンザウイルス(H3N2v)のヒトへの感染が北米で相次いで確認された。季節性A/H3N2型インフルエンザウイルス(香港型)と区別して、リアルタイムRT-PCR法によりH3N2vを特異的に検出するための遺伝子診断検出系の構築を行い、この株が日本で流行した場合でも直ぐに検査できる体制を確立した。[中内美名、田代真人、影山努]

8. シードウイルス分離用細胞としての Per.C6 細胞の検討

Per.C6細胞を用いて、A(H1N1)pdm09ウイルス、又はA/H3N2ウイルス陽性の臨床検体からウイルス分離と継代を行い、MDCK細胞を用いた場合の成績と比較した。A(H1N1)pdm09ウイルスの分離効率はMDCK細胞で100%であったのに対して、Per.C6細胞では10%と顕著に低かった。H3N2ウイルスの分離効率はMDCK細胞で100%、Per.C6細胞で83%であったが、分離時のHA価はPer.C6細胞を用いた場合に高値を示した。Per.C6細胞での分離効率について亜型の違いによる差異を明らかにした。[高橋仁、中村一哉、原田勇一、浜本いつき、板村繁之、田代真人、山本典生]

9. 培養細胞由来ウイルスの鶏卵における増殖性、遺伝的・抗原的安定性の解析

臨床検体から培養細胞を用いて分離したB型インフルエンザウイルスの鶏卵での増殖性と、鶏卵継代後の性状変化を検討した。ウイルスの増殖性は継代を重ねるごとに高まり、3~4継代後に、 10^7 以上の鶏卵感染価を示した。しかし、HA価については、7回継代を経たのちも32HA価程度の低値に留まっていた。また、鶏卵継代の早い段階で、HA蛋白質の糖鎖付加に関わる部位に遺伝子変異が導入されており、これにより継代株の抗原性も影響を受けていた。B型ウイルスの鶏卵嚔化による抗原性変化に留意が必要である一方、培養細胞でのB型ウイルス分離の有用性が示唆された。[中村一哉、原田勇一、高橋仁、浜本いつき、田代真人、山本典生]

10. リバースジェネティクス(RG)法により作製されたワ

クチンシード候補株の長期培養細胞継代による遺伝的・抗原的変化の解析

昨年度の解析により、鶏卵で高増殖性を示すよう設計されたワクチンシード候補RGウイルスであっても、培養細胞で継代を繰り返すことによって増殖性が高くなることが明らかとなった。そこで増殖性の改善された培養細胞長期継代RGウイルス株の遺伝子解析ならびに抗原性解析を行ったところ、ごく限られた遺伝子変異しか起こさず、抗原性も変化しない株の存在が明らかとなった。これらウイルス株の内部タンパク遺伝子配列は培養細胞用RGバックボーンとして有用である可能性があり、今後RG系を構築して評価する必要がある。[原田勇一、高橋仁、白倉雅之、中村一哉、浜本いつき、山本典生、板村繁之、田代真人、信澤枝里]

11. シードウイルス分離用細胞としての MDCK 細胞の検討

2009年に発生し、現在季節性ウイルスとなったA(H1N1)pdm09ウイルスについて、そのワクチンシードウイルスが候補細胞を用いて分離・増殖できるか解析した。その結果、臨床検体からのウイルス分離効率は良好であったが、連続継代によるウイルスの増殖性はそれほど高くなかった。さらに細胞分離株の性状解析を行ったところ、遺伝的安定性は悪く、全ての分離株で継代過程での遺伝子変異が観察されたが、抗原的安定性は比較的良好であった。それ故、今後ウイルス増殖性の改善と遺伝的安定性を確保するための方策を検討する必要がある。[原田勇一、高橋仁、中村一哉、浜本いつき、板村繁之、田代真人、山本典生]

12. 高いウイルス増殖効率を持つ MDCK 細胞の開発に関する研究

従来のMDCK細胞よりもさらに高いウイルス増殖効率を示す細胞を樹立するために、I型インターフェロン(IFN)産生を制御する遺伝子群をスクリーニングした結果、ウイルス増殖効率を上昇させる標的遺伝子を同定した。今回、同定した遺伝子に対するsiRNAを導入したMDCK細胞にウイルスを感染させ、その後培養上清中に放出されたウイルス量を定量した結果、ウイルス増殖効率が約2~4倍上昇した。また、標的遺伝子に対するshRNA発現安定細胞株を樹立し、ウイルス感染した結果、コントロール細胞と比較してウイルス増殖効率が約3~5倍まで上昇した。[浜本いつき、田代真人、山本典生]

13. シードウイルス分離用細胞としての無血清培地馴化 MDCK 細胞(MDCK-NIID)の検討

無血清培地に馴化させた MDCK 細胞(MDCK-NIID)を用いてマスターセルバンク、ワーキングセルバンク(WCB)を構築し、WCB 由来の細胞株におけるインフルエンザウイルスの最適な培養条件を設定した。同条件で、一般に広く研究で使われている MDCK 細胞(MDCK-C)と MDCK-NIID において A(H1N1)pdm09 型陽性検体を接種し、ウイルスの分離効率、分離ウイルスの増殖性、遺伝的安定性について比較検討を行った。その結果、ウイルス分離効率については両細胞において高く、ほぼ同程度であったが、ウイルスの増殖性については MDCK-NIID では MDCK-C と比較して継代とともに高い増殖性を示した。継代培養を繰り返すと MDCK-C では全ての株において遺伝子変異が認められたが、MDCK-NIID では MDCK-C と比較すると変異導入率は低かった。両細胞分離株ともに遺伝子変異は HA 遺伝子の抗原部位に集中していた。[浜本いつき、原田勇一、中村一哉、高橋仁、田代真人、山本典生]

14. LLC-MK2 細胞を用いて分離されたインフルエンザウイルスの性状解析

LLC-MK2 細胞での臨床検体からのインフルエンザウイルス分離効率は、MDCK 細胞に比べ 10 倍程度低く、分離ウイルスも分離直後は HA 力価が低く、MDCK 細胞とは異なるウイルス性状を示した。この違いが何に起因するかを解明することで、ウイルス分離・産生効率を高めるための知見が得られると考えられる。そのために、各細胞内でのウイルスタンパク質の発現量の変化を調べたところ、LLC-MK2 細胞での HA および M1 タンパク質の発現開始時期は MDCK 細胞に比べ 4 時間程度遅く、各細胞でのウイルス複製効率に差があることが示された。[高橋仁、原田勇一、嶋崎典子、中村一哉、浜本いつき、山本典生、小田切孝人、板村繁之、田代真人]

15. 発育鶏卵から分離された A/H1N1pdm09 ウイルス株の解析

2009 年に発生したパンデミックに引き続く 2009/2010 シーズンの A/H1N1pdm09 臨床分離株において、発育鶏卵で分離され継代初期のウイルス株の電子顕微鏡による解析を実施したところ、球形に近い形状をしていることを見いだした。

今後遺伝子解析等を実施することにより、ウイルスの発育鶏卵への馴化のしくみとウイルス粒子形状との関連性について解析を行う予定である。[佐藤佳代子、浅沼秀樹、永田典代*、片岡紀代*、板村繁之、田代真人：*感染病理部]

II インフルエンザワクチンに関する研究

1. Reverse Genetics (RG)法を用いたワクチン製造用種ウイルス作製法の改良

新型インフルエンザ対策では、迅速に安全かつ有効なワクチンを開発し、供給することが重要な課題である。しかしながら、Reverse Genetics (RG) 法によって作製されたワクチン製造株は、必ずしも増殖性、ウイルス総タンパク収量が高いとは限らない。そこで、本研究では、増殖性が高くウイルス総タンパク収量の高いワクチン製造株を迅速に作製することを目的とし、パッケージングシグナル（非コード領域、Signal peptide、Transmembrane、Cytoplasmic tail）領域の配列をバックボーンウイルスである PR8 株の配列に改変した RG ウイルスの作製を試みた。対象ウイルスは、H5N1、H7H7、H9N2 亜型に属するワクチン株または低病原性株とした。その結果、改変した RG ウイルスのウイルス総タンパク収量は、亜型あるいは株によって異なり、パッケージングシグナル領域の影響が、コード領域の配列に左右されることが示唆された。種株作製の改良法として、このような手法は、種株の改良に応用することが可能であると同時に、効果が低かった株での原因を検討する必要がある。高増殖性のワクチン株を計画的に作成するには今後、どのようなメカニズムによって抗原蛋白量が増加したのか、詳細な解析が必要であると考えられる。[白倉雅之、信澤枝里、田代真人]

2. 新型インフルエンザ H1N1pdm09 ワクチン候補株の改良

H1N1pdm09 のワクチン株は、従来の季節性インフルエンザのワクチン株と比べて、増殖性が悪い事が問題となっている。H1N1pdm09 ウイルスは 4 種類のウイルスの遺伝子交雑により出現し、そのゲノム構成も複雑である。現行のワクチン株の HA、NA、PB1 遺伝子は、この H1N1pdm09 に由来し、各遺伝子が由来するウイルスの系統が異なる。そのため、HA、NA、PB1 間の相性が最適ではない可能性がある。これまでの鶏卵培養季節性インフルエンザワクチン株では、HA、NA に加え PB1 遺伝子が流行株に由来することが多い。従って、3 遺伝子の由来が一致することが、ウイルスの増殖に有利であることが

示唆される。NA と PB1 を HA と同じ系統である classical swine 系統のウイルス由来に揃えたウイルスを、RG 法により作製した。しかし、ウイルスの増殖性、ウイルス総タンパク収量において有意な上昇は認められなかったことから、収量の改善には、他の手法が必要と考えられた。そこで、1. と同様の手法により、パッケージングシグナルを PR8 株由来とした HA を有するウイルス(7:1)を作製し、総蛋白収量の検討を行った。その結果、H1N1pdm09 の A/California/07/2009(Cal7)株由来のパッケージングシグナルを有するウイルスに比べ、漿尿液 10ml 当たりの総ウイルス蛋白収量は、約 1.2~1.3 倍、HA 抗原収量は、1.5 倍上昇した。一方、HA 配列内に鶏卵におけるウイルス増殖を左右する領域（レセプター結合領域等）が存在すると仮定し、Cal7HA と PR8HA との間でキメラ HA を作製し、増殖性に関わる領域の検討を行っている。[川口晶、白倉雅之、信澤枝里、田代真人]

3. 細胞培養ワクチン製造用種ウイルスの母体ウイルスの開発

RG 法を用いて、細胞培養インフルエンザワクチン製造用種株を作製する際の母体ウイルスの検討は、まだなされていない。細胞培養ワクチンの生産性を考慮した、高増殖性、高タンパク収量を示す種株開発は、急務の課題である。鶏卵培養で用いられている PR8 株に相当する母体ウイルスの作製を試みた。現在、鶏卵培養インフルエンザ生ワクチンの母体ウイルスとして使用されている、A/Ann Arbor/6/60 (H2N2)の低温馴化株の MDCK 細胞における増殖性を検討した。MDCK 細胞における増殖性を鶏卵培養用 PR8 株と比較したが、著しく高い増殖性は認められなかった。今後は他の候補株についても同様の検討を行う予定である。[川口晶、信澤枝里、田代真人]

4. H5N1 インフルエンザワクチン製造用種株候補の HA 収量の検討

ワクチン製造用種株は鶏卵での増殖性が高く、HA 収量が多いことが望ましい。H5N1 プレパデミックワクチンの株選定の一助とするため、当センターが保有するクレード 1、1.1、2.1.3.2、2.2、2.2.1、2.2.1.1、2.3.2.1、2.3.4、7.1 に属する種株候補株 13 株について、孵化鶏卵（10 日卵）にウイルスを接種後、48 時間培養の後、ウイルスを精製し、蛋白収量及び HA 収量を測定した。その結果、クレード 1.1、2.1.3.2、2.3.2.1、2.3.4 に属する 4 株のタンパク収量は、17.2~26.7 $\mu\text{g/mL}$ 漿尿

液、HA 収量は 7.1~12.2 $\mu\text{g/mL}$ 漿尿液で、旧季節性 H1N1 ワクチン株(IVR-148)の HA 収量 (8.4 $\mu\text{g/mL}$ 漿尿液)と同等あるいはそれ以上であった。一方、クレード 2.2、2.2.1 に属する 4 株の蛋白収量、HA 収量は、収量が低いとされる A/H1N1pdm09 のワクチン株 X-179A より、さらに低く 9.4~10.6 $\mu\text{g/mL}$ 漿尿液(タンパク収量)、3.8~5.2 $\mu\text{g/mL}$ 漿尿液(HA 収量)であった。収量の改善を行うため、孵化鶏卵（11 日卵）にウイルス接種後、72 時間培養し、HA 収量を測定した結果、収量に改善が見られ、6.8~9.4 $\mu\text{g/mL}$ に上昇した。今後、低 HA 収量の候補株については、培養条件等の検討により、収量の改善を行い、ワクチン製造種株としての妥当性を引き続き検討することが重要である。 [有田知子、白倉雅之、信澤枝里、田代真人]

5. 国内発生 H5N1 型高病原性鳥インフルエンザウイルスの性状解析

2010/11 シーズンに国内において家禽あるいは野鳥から分離された H5N1 型高病原性鳥インフルエンザウイルス [A/chicken/Shimane/1/2010 (Shimane 株) と A/chicken/Miyazaki/11/2011 (Miyazaki 株)、A/whooper swan/Hokkaido/4/2011 (Hokkaido 株) と A/peregrine falcon/Tochigi/15/2011 (Tochigi 株)]を入手し、発育鶏卵で増殖させ、遺伝子解析、HI 試験に供する不活化抗原の作製を行った。また、分離された株と同じクレードのワクチン製造株 (SJRG-166615 [A/common magpie/HK/5052/2007 (H5N1)]) とそのフェレット抗血清を海外から入手し、抗原性が一致するかどうかを調べるために、抗原性解析を行った。その結果、ワクチン候補株である Common magpie 株の抗血清に対して、上記国内分離株の反応性は、ホモ価と比較して 4 倍減少した。また、Shimane 株に対するニワトリ抗血清に対する反応性は、SJRG-166615 株はホモ価と比較して 16 倍低かったが、他の株については、ホモ価と同程度の反応性を示した。以上の結果から、2010/11 シーズンに日本国内で分離されたウイルス株は、既存の同クレードのワクチン製造株である SJRG-166615 と抗原性が異なることが示唆された。 [白倉雅之、有田知子、信澤枝里、田代真人]

6. ニワトリを用いた弱毒化確認試験系の確立

高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するワクチン株を作製した際は、安全性を評価するため、ニワトリを用いた弱

毒化確認試験が行うことが、必要である。今後、インフルエンザセンターにおいても、当該ワクチン株の開発を行う可能性があることから、試験系の確立を行った。9号棟 ABSL3 実験室(3)には、ABSL3 実験用のグローブボックスが設置されている。実際の試験に用いる週令(4~8週令)のニワトリを用いて、インフルエンザウイルス PR8 株の静脈注射による接種実験を行い、接種後の観察、飼育、安楽殺までの、各ステップを確認した。設置するグローブの種類等の検討等により、ウイルス接種を、処置ボックス内で行うことが可能になり、全ての作業が、グローブボックス内で完結する系として、確立することができた。今後必要に応じて、弱毒化確認は行える状況にある。[川口晶、白倉雅之、有田知子、岸田典子、信澤枝里、田代真人]

7. 国内で最初に分離された A/H1N1pdm09 (A/Narita/1/2009 株) の性状解析

日本国内で初めて分離された 2009 年のパンデミック株 (A/Narita/1/2009; A/N) を発育鶏卵、MDCK 細胞およびマウスで馴化させ、各宿主の違いにおける性状の変化を検討した。鶏卵および MDCK で分離・継代した A/N は継代が進むに従って、HA 価の上昇とそれぞれの宿主における感染性 (EID₅₀ および TCID₅₀) の増加が認められた。このとき鶏卵で継代した A/N は MDCK に対しても高い感染性が認められたが、MDCK で継代した A/N は鶏卵に対する感染性に変化がなかった。またマウスで継代した A/N は、マウスに対する感染性だけでなく、鶏卵と MDCK に対する高い感染性が認められた。それぞれで継代した A/N-HA の遺伝子解析および抗原性解析を行った結果、鶏卵では G155E および Q223R、MDCK では G155E および N355N/T、マウスでは N156D および D222G、各宿主における異なる変異が認められ、継代した全ての A/N に抗原性の著しい低下が認められた。現在、各宿主における馴化との相関性を明確にするために、HA 以外の分子における遺伝子解析を試みている。[浅沼秀樹、相内章、佐多徹太郎、白倉雅之、信澤枝里、小田切孝人、長谷川秀樹、田代真人]

8. 細胞培養もしくは鶏卵培養で作製したインフルエンザワクチンに関する研究

発育鶏卵もしくは MDCK 細胞で分離・増殖させた A/H1N1pdm09 株で作製した不活化ワクチンをマウスに接種し、免疫応答および防御効果を検討した。患者検体から鶏卵

もしくは MDCK でウイルス分離・継代し、高い増殖性を認め、さらに抗原性の変化が認められなかった株を種ウイルスとしてワクチンを作製した。それぞれのワクチンを、用量を変えてマウスに2回皮下接種後、A/Narita 株を感染させ防御効果を検討した結果、鶏卵および MDCK で作製したワクチンともに高い防御効果が認められた。また、血中の抗原特異的抗体応答を ELISA で検討した結果においても、ともに高い抗体の誘導が認められた。このことは細胞培養で作製したワクチンも、免疫誘導能および防御効果は現行の鶏卵で作製したワクチンと同等であることを示唆している。しかし、現行の SRD 試験を同一の血清で行った場合には、細胞培養ワクチンの定量が困難であったため、検査法に関する問題点も明らかになった。現在、B 型における免疫増強効果ならびに防御効果を検討している。[浅沼秀樹、信澤枝里、白倉雅之、中内美名、佐藤佳代子、相内章、山本典生、小田切孝人、許斐奈美*、田代真人：*日大・医]

9. 迷入ウイルス検出系の確立に関する研究

ワクチンシードへの混入可能性が高く、ヒトに健康危害を起こすウイルスのうち、パラインフルエンザウイルス、コクサッキーウイルス、ライノウイルスについて、定量 PCR を測定原理とする市販キットでの検出感度を既知感染価の基準ウイルスを用いて評価した。検出限界量のウイルスの培養細胞への接種試験を行った結果、3 型パラインフルエンザウイルスの検出感度に改善の必要性が認められたため、当該ウイルス検出に用いるプライマー、プローブの再設計を行った。その他ウイルス検出系の検出感度評価や遺伝子データベース利用による検出に至適な遺伝子領域の再選定も進めている。

[中村一哉、原田勇一、浜本いつき、高橋仁、田代真人、山本典生]

10. 細胞培養インフルエンザワクチンの安全性に関する Points to Consider (案) 2011 の策定

細胞培養ワクチン研究班における幅広いディスカッションの中から、各班員に共通する問題点を「留意すべきポイント」として抽出した。それらについて 2011 年度までに出されている最新の関連ガイドラインを参照し、ディスカッションを行い、研究班としての見解を「細胞培養インフルエンザワクチンの安全性に関する Points to Consider (案) 2011」としてまとめた。[山本典生、中村一哉、原田勇一、浜本いつき、高橋仁、

田代真人]

11. シードウイルス製造用 MDCK セルバンクの安全性・特性についての解析

ATCC から購入した MDCK 細胞を無血清培地に馴化させ、セルバンク構築用細胞とし、GMP に準拠した条件下でマスターセルバンク及びワーキングセルバンクの構築を行った。さらに、シードウイルス製造終了時の細胞の状態を反映した EOPC(End of Production Cell)を作製し、これらの細胞に対して安全性試験・特性試験を実施した。これらのセルバンクは臨床検体からのシードウイルスの分離、リバーシジェネティクスによるシードウイルス作製などに使用することが出来、細胞培養法に適合したワクチンシードウイルス製造体制の構築に大きく寄与するものである。[山本典生、田代真人]

12. 経鼻インフルエンザワクチンに用いるアジュバントの投与時期と特異的 IgA 誘導の相関性

pFL と CpG の両アジュバントの効果的な接種方法を検討するため、異なるタイミングでアジュバントと抗原を経鼻接種し、上気道における抗体産生細胞応答を検討した。その結果、アジュバントと抗原を同時に経鼻接種した場合には、鼻腔関連リンパ組織 (NALT) に特異的 IgA 産生細胞 (IgA-AFCs) の増加が認められたが、マウスにあらかじめ pFL と CpG をマウスに経鼻接種し、48、24 もしくは 6 時間後にインフルエンザ抗原のみを経鼻接種した場合には、IgA-AFCs の誘導が認められなかった。このことから pFL と CpG の併用アジュバントは、抗原とともに経鼻接種することで、有意に特異的抗体産生細胞を誘導できることが示唆された。[浅沼秀樹、佐多徹太郎、関根伸一*、藤橋浩太郎** : *大阪大学、**アラバマ大学]

13. 2009/10 季節性インフルエンザワクチンの経鼻投与による A/H1N1pdm09 ウイルスの感染防御

合成二本鎖 RNA である Ampligen を粘膜アジュバントとして用いた 2009/10 季節性インフルエンザワクチン経鼻接種による A/H1N1pdm09 ウイルス感染に対する防御効果を検討した。6 週齢の BALB/c マウスもしくは IgA 抗体の粘膜分泌に必須である Poly Ig 受容体を欠損させた (pIg R KO) マウスに、2009/10 季節性三種混合スプリットインフルエンザワクチンに含まれる A/Brisbane/59/07 (H1N1)、A/Uruguay/716/07 (H3N2) あるいは B/Brisbane/60/08 ワクチンをそれぞれ単独で Ampligen と共に 3 週間間隔

で 2 回、経鼻あるいは皮下接種した。最終免疫より 2 週間後にマウス馴化 A/H1N1pdm09 ウイルスを感染させ、3 日目の鼻腔洗浄液および血清を回収し、各ワクチン抗原に対する IgG および IgA 抗体の反応性、中和抗体価、およびウイルス価を測定した。その結果、A/Brisbane/59/07 あるいは A/Uruguay/716/07 をワクチン抗原とした群において、A/H1N1pdm09 ウイルス感染 3 日後の鼻腔洗浄液中ウイルス価が有意に減少することが明らかになった。一方、皮下接種をした群、および経鼻接種を施した pIg R KO では、ウイルスの増殖を抑制することができず、鼻腔洗浄液中に A/H1N1pdm09 ウイルスに対して反応性を示す分泌型 IgA 抗体の産生は認められなかった。この結果は、粘膜アジュバントを併用した季節性インフルエンザウイルスのスプリットワクチンの経鼻接種により、抗原性の異なる A/H1N1pdm09 ウイルスの感染を阻止できることが示唆された。[相内章、伊藤良 (研究生)、浅沼秀樹、鈴木忠樹*、田村慎一*、佐多徹太郎*、田代真人、長谷川秀樹* : *感染病理部]

14. 健康人ボランティアにおける経鼻投与型インフルエンザワクチンの有効性

経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの有効性を、健康成人のボランティアを募った臨床研究により検討した。成人ボランティア 50 名に季節性インフルエンザウイルス (A/Victoria/210/09、H3N2) の全粒子不活化ワクチン (45 µg HA/dose) を 3 週間間隔で 2 回経鼻接種し、血清ならびに鼻腔洗浄液中の中和抗体価を測定した。鼻腔洗浄液は、生理食塩水を用いて鼻腔を洗浄することで回収し、濃縮操作により生理的濃度に調整し測定に用いた。その結果、感染の場となる上気道粘膜上にも中和活性を有する機能的な抗体応答が強く誘導されることが明らかになった。また、本ワクチン接種により誘導される血清中 HI 抗体価は、EMA (European Medicines Agency) の定める現行ワクチンの有効性判断基準全てを満たした。このことから、感染あるいはワクチン接種により基礎免疫を有する健康成人に対する全粒子不活化ワクチンの経鼻接種は、インフルエンザの流行を阻止するための有効なワクチン接種法になりうる。なお本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得た上で実施した。[相内章、田村慎一*、伊藤良 (研究生)、鈴木忠樹*、浅沼秀樹、佐多徹太郎*、田代真人、長谷川秀樹* : *感染病理部]

15. 経鼻投与型インフルエンザワクチン接種により誘導される記憶 B 細胞の評価

健康成人のボランティアを募った経鼻投与型インフルエンザワクチンの臨床試験において、ワクチン接種後に誘導される末梢血中の特異的B細胞メモリーについて検討した。免疫には季節性インフルエンザウイルス (A/Victoria/210/09, H3N2) の全粒子不活化ワクチンを用い、3週間隔で2回経鼻接種を行った。最終免疫3週後、末梢単核球 (PBMC) を採取し、試験管内で抗原刺激を行った後、ELISPOT法を用いて特異的IgAおよびIgG抗体産生細胞 (AFC) 数を測定した。その結果、鼻腔洗浄液中ならびに血中における中和抗体およびHI抗体の誘導と関連して、ワクチン特異的IgAおよびIgG抗体産生細胞メモリーの誘導が認められた。このことから、全粒子不活化経鼻ワクチンは、ヒトにおいても有意に特異的AFCが誘導可能であり、特異抗体はこのAFC誘導と関連していることが明らかとなった。[Elly v an Riet (流動研究員)、相内章、田村慎一*、鈴木忠樹*、浅沼秀樹、佐多徹太郎*、田代真人、長谷川秀樹*: *感染病理部]

16. インフルエンザワクチンの SRD 力価経時安定性に関する研究

H1N1pdm09 ウイルスに対する A/California/7/2009(X-179A) 株由来の1価ワクチンに関して、カナダや豪州でSRD力価の大幅な低下が見られワクチンの有効期限を短縮したとの報告があった。本研究では、ワクチンの品質管理としてSRD力価の安定性に関する管理基準を作成するための知見を収集することを目的とし、X-179A株で製造された日本の参照ワクチンや他のワクチン製造株で作製したワクチンのSRD力価の経時安定性を調べた。また、ワクチンに含有される主要有効成分であるHA蛋白のアミノ酸変異と安定性の関係についても解析を行った。その結果、ワクチンの安定性がウイルス株によってはHA蛋白のアミノ酸変異によって大きく影響を受け、インフルエンザワクチンの品質管理としてワクチンの抗原性の保持以外に、ワクチンの安定性の観点からもワクチン製造株の変異は重要な品質管理項目であることを明らかにした。[嶋崎典子、高橋仁、矢野茂生*、板村繁之、田代真人*: *血液安全性研究部]

17. モノクローナル抗体を使用したパンデミックインフルエンザワクチンの新規力価試験法の開発

A/H5N1 ウイルスをモデルに、HA蛋白に対するモノクローナル抗体を組み合わせたサンドイッチELISA法によるパンデミックインフルエンザワクチンの新規力価試験法の開発を行

った。新規に開発した方法と従来の試験法であるSRD試験法で同一の検体について測定を実施したところ、比較的一致した測定値が得られた。但し、試験間での誤差が従来法よりも大きく、試験間でのばらつきを低減させることが課題である。今後、測定された力価と免疫原性との関連を検討していく計画である。[板村繁之、河野直子、横田恭子*、田代真人*: *免疫部]

18. インフルエンザワクチンの剤型の違いによる免疫応答の差異に関する研究

インフルエンザ全粒子ワクチンおよびスプリットワクチンの性状・形状の管理はワクチンの効果と副反応に関連する生体応答をコントロールする上で重要と考えられる。これらのワクチン製剤の抗体応答を、初回免疫のみの場合と追加免疫を実施した場合でどのように変化するか検討したところ、全粒子ワクチンでは初回免疫の場合の抗体価は高いものの、追加免疫後の抗体価はスプリットワクチンの方が高くなることがわかった。このようにして得られた知見はワクチンの品質管理を行う上で、よりワクチンの効果や副反応に関連する特性を明らかにするのに役立つことが期待される。[佐藤佳代子、浅沼秀樹、板村繁之、田代真人]

レファレンス業務

1. サーベイランスキット作製と国内への配布

A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B/Victoria系統、B/Yamagata系統のレファレンスウイルスからフェレット感染血清と不活化抗原を作製して、型/亜型/系統を同定するためのインフルエンザウイルスサーベイランスキットとし、70カ所の地方衛生研究所に配布した。本キットにより同定されたウイルスの分離情報は地方衛生研究所で病原体検出情報システムに登録され、そのシステムを通じて当室は地方衛生研究所からウイルスの提供を受けた。それらのウイルスについて詳細な抗原性解析、遺伝子解析を行いインフルエンザの流行予測およびワクチン株選定の資料とした。[岸田典子、徐紅、今井正樹、藤崎誠一郎、高下恵美、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、江島美穂、金南希、佐藤彩、小田切孝人、田代真人]

2. インフルエンザ診断マニュアルおよび高病原性鳥インフルエンザ診断マニュアルの改訂

全国の地方衛生研究所と感染研の共同作業として、平成14年に病原体検査マニュアルが作成された。しかし、初版刊行以来10年近く経過したことから、その後の検査技術の進歩を踏まえ、内容の一部を更新して改訂することになった。インフルエンザウイルス研究センターでは、インフルエンザ診断および高病原性鳥インフルエンザ診断マニュアルの改訂を担当した。今回の改訂版では、インフルエンザウイルスの遺伝子解析法や薬剤耐性インフルエンザウイルスの検出法を新たに盛り込むとともに、初版後明らかになった検査法の問題点とその改善法についての記述を追加した。[今井正樹、高下恵美、岸田典子、藤崎誠一郎、徐紅、中内美名、高山郁代、松井清彦、影山努、小田切孝人、押部智宏*、小渕正次**、加瀬哲男***、川上千春****、高橋雅輝*****、平良勝也*****、安井善宏*****、皆川洋子*****、調恒明*****：*兵庫県立健康生活科学研究所、**富山県衛生研究所、***大阪府立公衆衛生研究所、****横浜市衛生研究所、*****岩手県環境保健研究センター、****沖縄県衛生環境研究所、*****愛知県衛生研究所、****山口県環境保健センター]

3. インフルエンザ株サーベイランスコア・サポート地衛研—感染研共同研究連携網の運用

衛生微生物技術協議会感染症部会から推薦された全国6地方ブロック代表地衛研およびそれらを支援する5つの地衛研からなる、インフルエンザ株サーベイランスコア・サポート地衛研と感染研インフルエンザウイルス研究センターとの検査・サーベイランス技術開発共同研究体制が稼働2年目を迎えた。今年度は、TaqManリアルタイムPCR検査系の外部精度評価試験(EQA)をコア・サポート地衛研で試験的に実施し、試験成績に応じて個別にトラブルシューティングを行い、PCR系の見直しと改善を行った。[小田切孝人、影山努、高下恵美、中内美名、高山郁代、田代真人、皆川洋子*、安井善宏*、長野秀樹*、池田辰也***、川上千春****、林志直*****、滝沢剛則****、加瀬哲男*****、田中智之*****、戸田昌一*****、千々和勝己*****、平良勝也*****：*愛知県衛生研究所、**北海道衛生研究所、***山形県衛生研究所、****横浜市衛生研究所、*****東京都健康安全研究センター、****富山県衛生研究所、*****大阪府公衆衛生研究所、****堺市衛生研究所、*****山口県環境保健センター、*****福岡県保健環境研究所、*****沖縄県衛生環境研究所]

4. 我が国に飛来する野生水禽におけるA型鳥インフルエンザウイルスの生態調査

全国8カ所の地方衛生研究所の協力のもと、渡り鳥における鳥インフルエンザウイルスの生態調査を行ったが、本年度は、A型インフルエンザウイルスの分離がなかった。[高山郁代、中内美名、影山努、田代真人]

5. 日本のブタにおける新型インフルエンザウイルスの発生の監視

全国10カ所の地方衛生研究所に依頼し、ブタの鼻腔あるいは気管から採取した拭い液をMDCK細胞に接種して、ブタからのインフルエンザウイルス分離調査を行った。本年度は、2カ所でA型インフルエンザウイルスが分離され、これらの分離株について全セグメントの遺伝子解析を行った。その結果、1件は、A/H1N1pdmに由来したウイルス(7株とも)である事が判明し、ブタインフルエンザウイルスあるいは鳥インフルエンザウイルスとの新たな遺伝子再集合は認められなかった。また、もう1件は、A/H1N2亜型のブタインフルエンザウイルス(1株)である事が判明し、全セグメントの遺伝子解析の結果、NA以外の遺伝子はA/H1N1pdm亜型に由来し、NA遺伝子はH1N2亜型ブタインフルエンザウイルスに由来しており、遺伝子交雑によって新たに出現したH1N2亜型ブタインフルエンザウイルスであると考えられた。[高山郁代、影山努、田代真人]

6. ヒトから分離されたH5N1インフルエンザウイルスの解析

2011年にインドネシアでヒトから分離された2株の高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)をインドネシア共和国国立保健研究開発研究所(NIHRD)より入手し、全セグメントについて遺伝子解析を行った。[高山郁代、白倉雅之、田代真人、影山努]

7. インフルエンザワクチンの力価測定用標準抗原国際キャリブレーション

WHO ERLとして、ワクチンの力価測定用標準抗原に関する国際キャリブレーションを実施した。具体的には、A/Brisbane/10/2010(H1N1)-cell derived、B/Brisbane/60/2008、B/Hubei-Wujiagang/158/2009(BX-39)、A/mallard/Netherlands/12/2000(NIBRG-60)(H7N3)について、新規ロットの標準インフルエンザHA抗原に含有されるHA抗原の含有量の設定を、英国、豪州、米国の生物製剤に関する

国立試験研究機関であるNIBSC、TGA、CBERと共同で実施した。[嶋崎典子、原田勇一、高橋仁、板村繁之、田代真人]

8. インフルエンザ HA ワクチンの国家検定のための標準抗原・参照抗血清の作製

平成23年度のインフルエンザHAワクチンに使用するワクチン株である A/California/7/2009 (X-179A) (H1N1pdm09)、A/Victoria/210/2009 (X-187) (H3N2)、B/Brisbane/60/2008 の3株について国家検定の力価試験に使用する参照抗インフルエンザHA抗血清と標準インフルエンザHA抗原（一元放射免疫拡散試験用）を作製し、標準抗原に含有されるHA抗原の含有量、及び参照抗血清の至適濃度の設定を実施し、本年度国内標準品として制定した。[嶋崎典子、佐藤佳代子、原田勇一、高橋仁、板村繁之、田代真人]

9. 標準インフルエンザワクチン(CCA 価用)の作製

使用期限をむかえる標準インフルエンザワクチン(CCA 価用)について、新規ロットを作製し、含有される抗原のCCA価を測定し、本年度国内標準品として制定した。[嶋崎典子、高橋仁、岸田典子、板村繁之、田代真人]

サーベイランス業務

1. 2011/12シーズン国内株サーベイランス

全国の地方衛生研究所より、A(H1N1)pdm09は9株、A(H3N2)は257株、B/Victoria系統は131株、B/Yamagata系統106株の提供を受け、これらについて赤血球凝集抑制試験により抗原性解析を行った。2011/12シーズンの流行の主流はA(H3N2)ウイルスであり、A(H1N1)pdm09は、9株のみが散発的に分離された。A(H1N1)pdm09分離株のほとんどはワクチン株であるA/California/7/2009類似株であった。A(H3N2)分離株について解析した結果、ワクチン株のA/Victoria/210/2009に類似し、MDCK細胞で分離した代表株（A/Niigata/403/2009）の抗血清に対する反応性で集計すると、ワクチン類似株は12.2%、HI価が4倍低下した株は、42.2%であった。一方、変異株として分類されるHI価が8倍以上低下した株は45.6%であり、同様の抗血清で集計した前シーズンの3～8月までの結果に比べて、変異株の割合が増加している傾向が見られた。B型ウイルスではVictoria系統株とYamagata系統株の流行の割合は2:1であった。B/Victoria系統分離株はワクチン株のB/Brisbane/60/2008と抗原性の類似した株が大勢を占め

た。B/Yamagata系統について解析した結果、WHOが2012/13シーズン北半球用ワクチン株として推奨したB/Wisconsin/01/2010に抗原性が類似した株は90.9%で、抗原性が大きく変化した株は9.1%であった。[岸田典子、徐紅、今井正樹、藤崎誠一郎、高下恵美、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、江島美穂、金南希、佐藤彩、小田切孝人、田代真人]

2. 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス

2009年に出現し世界的大流行を引き起こしたインフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルスは、出現当初からM2蛋白を標的とする抗インフルエンザ薬アマンタジンに対して耐性を示していた。そのためA(H1N1)pdm09の治療には、NA蛋白を標的とする抗インフルエンザ薬オセルタミビルまたはザナミビルがWHOにより推奨されてきた。世界各国で分離されたA(H1N1)pdm09ウイルスのほとんどは、オセルタミビルおよびザナミビルに対して感受性であるが、NAに特徴的なアミノ酸変異（H275Y）をもつオセルタミビル耐性株が散発的に検出されている。日本は世界最大の抗インフルエンザ薬使用国であることから、薬剤耐性A(H1N1)pdm09ウイルスの検出状況を逐一把握し、速やかに情報発信することは公衆衛生上極めて重要である。そこで地方衛生研究所と共同で、2009年9月から抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスを実施してきた。2010/11シーズンには、オセルタミビルおよびザナミビルに加えて新規薬剤ペラミビルおよびラニナミビルを含む4薬剤を対象として3,844株のA(H1N1)pdm09分離株が解析された。その結果、78株のH275Y耐性変異株が検出され検出率は2.0%であった。2009/10シーズンにおける耐性変異株検出率は1.0%であり、わずかながら上昇傾向が認められた。H275Y耐性変異株はオセルタミビルおよびペラミビルに対する感受性が低下していたが、ザナミビルおよびラニナミビルに対しては感受性を保持していた。国内で検出されたH275Y耐性変異株の大半は散発例であり、地域への感染拡大は確認されていないが、薬剤未投与例からの検出が、サーベイランス開始当初の2008/09シーズンには全耐性株中20%であったのに対し、2010/11シーズンには44%にまで上昇しており、引き続き注意深い監視が必要である。薬剤耐性株サーベイランスで得られた結果は、感染症情報センターのIASRウェブサイトにおいて毎月公表し、耐性株の流行状況に関する情報提供を行った。さらに毎月FluNetを通して日本国内における耐性株検出状況を報告し、WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) への情報提供を行った。[高下恵美、江島美穂、藤崎誠一郎、金南希、佐藤彩、岸田典子、徐紅、菅原裕美、伊

東玲子、土井輝子、今井正樹、田代真人、小田切孝人]

3. 2011/12シーズンのヒトインフルエンザウイルス流行株の遺伝子解析

インフルエンザウイルスのHAとNA遺伝子の変化に関する情報は、次シーズンのインフルエンザ流行予測とワクチン株選定時の基盤となり、公衆衛生上極めて重要な役割を担っている。このため、現在流行しているA(H1N1)pdm09亜型、A(H3N2)亜型、B型分離株について、全国の地方衛生研究所、および独立行政法人製品評価技術基盤機構（NITE）の協力の元に、HA及びNA遺伝子の系統樹解析を行っている。A(H1N1)pdm09亜型は今シーズンの流行レベルが低いものの解析株は全て、HA遺伝子系統樹上でA197Tを持つクレード7に属していた。A(H3N2)亜型は、HA遺伝子系統樹上で、ほとんどの株がクレード3B（N145S, A198S, N312S）、3C（S45N, T48I, A198S, N312S）に属した。また一部、クレード5（D53N, Y94H, I230V, E280A）、6（D53N, Y94H, I230V, E280A, S199A）に属する株も検出された。なお、次シーズンのワクチン株はクレード3Cに属するA/Victoria/361/2011株である。B型では、ピクトリア系統は全て2011/12シーズンのワクチン株B/Brisbane/60/2008に代表されるクレード1（N75K, N165K, S172P）に属した。山形系統は、クレード2（I248V）、3（A68T, T125K, K186R, D340N）にそれぞれ約半数ずつ分かれて属した。次シーズンのワクチン株B/Wisconsin/01/2010はクレード3に属している。NA解析では、今シーズンはいずれの株からも薬剤耐性アミノ酸置換は検出されていない。なお、解析した遺伝子配列はインフルエンザウイルスデータベースGISAIDへ登録している。[藤崎誠一郎、金南希、佐藤彩、佐藤裕徳*、本村和嗣*、横山勝*、小口晃央**、山崎秀司**、藤田信之**、岸田典子、徐紅、高下恵美、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、江島美穂、小田切孝人、田代真人：*病原体ゲノム解析センター、**独立行政法人製品評価技術基盤機構]

4. サーベイランスキット作製と海外への配布

A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B/Victoria系統、B/Yamagata系統のレファレンスウイルスからフェレット感染血清と不活化抗原を作製し、型/亜型/系統を同定するためのインフルエンザウイルスサーベイランスキットとして、サーベイランスに連携している東南アジア7カ所（中国、台湾、韓国、ミャンマー、モンゴル、ラオス、ネパール）に配布した。各国より本キットにて同定されたウイルスの提供を受け、それらのウイルスについて詳細な抗原性解析、遺伝子解析を行い、インフルエンザの

流行予測およびワクチン株選定の資料とした。[徐紅、岸田典子、今井正樹、藤崎誠一郎、高下恵美、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、金南希、佐藤彩、江島美穂、田代真人、小田切孝人]

5. アジア地域および近隣諸国で分離されたインフルエンザウイルス株の解析

WHOインフルエンザ協力センターとして、東南アジア諸国および近隣諸国から238株（中国85株、台湾36株、ミャンマー29株、韓国10株、ラオス44株、シリア6株、ネパール28株）のインフルエンザ分離株を入手し、遺伝子解析および抗原性解析を行なった。当該国でのインフルエンザ流行はわが国と同様、A(H3N2)が主流であり、次いでBウイルス、およびA(H1N1)pdm09がわずかという流行状況だった。A(H3N2)ウイルスの流行株は前シーズンから抗原性に大きな変化はなかった。しかしA/Perth/16/2009参照株の血清に対する反応が4倍低下した株が増加していた。今シーズンのA(H3N2)ウイルス流行株の抗原性はA/Perth/16/2009に対して、変化しつつあった。B型ウイルスについては、Victoria系統が流行の主流であり、B/Brisbane/60/2008類似株であった。Yamagata系統のウイルス株は去年と比べて、増加傾向にあり、その抗原性はB/Wisconsin/1/2010類似株であった。A(H1N1)pdm09株は、2010/2011シーズンのA(H1N1)pdm09のワクチン株であるA/California/07/2009類似株であった。また、2010/11シーズンから、東南アジア諸国および近隣諸国からの株について抗インフルエンザ薬耐性の解析を行なっている。これら抗原性解析、遺伝子解析および抗インフルエンザ薬耐性解析の結果はウイルス提供国へ還元され、近隣諸国のインフルエンザサーベイランスへの向上に貢献した。さらに、WHOインフルエンザワクチン推奨株選定会議の資料として活用された。

[徐紅、岸田典子、高下恵美、藤崎誠一郎、今井正樹、伊東玲子、土井輝子、菅原裕美、江島美穂、金南希、佐藤彩、田代真人、小田切孝人]

品質管理に関する業務

1. 新型インフルエンザワクチン候補株の弱毒化確認試験に関する文書整備

平成21年4月より、村山庁舎9号棟のGMP準拠施設の稼働が開始し、新型インフルエンザワクチン株の製造およびその品質管理、安全性試験が可能になった。今年度は、ニワトリを用いた弱毒化確認試験の確立を行い、手順書の作成を行った。[川口晶、有田知子、信澤枝里、田代真人]

2. 季節性インフルエンザワクチン製造用種株候補の増殖、保管、交付

2012/2013 シーズン用インフルエンザワクチン製造用種株候補、計16株（A/H3N2—10株、B型—6株）の増殖をGMP準拠施設内で行い、GMP管理区域内のフリーザーに保管した。各株の増殖性の検討を行った後、品質管理室に品質管理試験を依頼した。このうち12株は、ワクチン製造所へ試験交付あるいは仮交付し、ワクチン製造株としての妥当性の検討に供した。[川口晶、有田知子、白倉雅之、浅沼秀樹、信澤枝里、田代真人]

3. A/H5N1 インフルエンザワクチン製造用種株候補の増殖、保管

A/H5N1 ワクチン製造用種株候補7株の増殖をGMP準拠施設内で行い、GMP管理区域内のフリーザーに保管した。品質管理試験は、品質管理室に依頼した。[有田知子、川口晶、白倉雅之、浅沼秀樹、信澤枝里、田代真人]

4. 季節性インフルエンザワクチン製造用候補ウイルス株の品質管理試験の実施

2011-12年シーズンのインフルエンザワクチン製造用候補ウイルス株 A/H1N1 亜型2株、A/H3N2 亜型1株、B型3株の試験交付、仮交付株のべ10株について、抗原分析及びHA遺伝子の遺伝子解析を実施して、ワクチン製造用株としての適性を確認した。また、インフルエンザワクチン製造用シードウイルスとして作製、保存したウイルス検体の無菌試験を実施し、シードウイルスの品質の確認を行った。[佐藤佳代子、河野直子、板村繁之、田代真人]

5. A/H5N1 型インフルエンザワクチン製造用シードウイルス品質管理試験用抗血清の反応性解析

インフルエンザワクチン製造用ウイルス株の品質管理の一環として、海外より入手した A/H5N1 型インフルエンザワクチン製造用ウイルス株の抗原性解析に用いるフェレット抗血清について、複数の clade の A/H5N1 型ウイルス抗原を用いて反応性を検証した。得られた結果は関係部署と共有し、今後のワクチン製造用ウイルス株の開発に資する。[原田勇一、高橋仁、白倉雅之、有田知子、田代真人、信澤枝里、板村繁之]

6. インフルエンザ HA ワクチンの力価試験の精度管理及び規格確認

インフルエンザ HA ワクチンは毎年ワクチン株が見直しされるため、ワクチンの国家検定の力価試験として実施されている一元放射免疫拡散試験の測定精度が一定の範囲内にあるように毎年確認して調整する必要がある。また、マウス白血球数減少試験や蛋白質含量試験において生物製剤基準の許容範囲の上限に近いために、毎年のワクチンが規格に適合しているのか確認する必要がある。そこで、本年も各ワクチン製造所で試作されたワクチンについて測定を実施して規格に適合していることを確認するとともに、各製造所の測定値との乖離について検討した。さらに参照インフルエンザ HA ワクチンを使用して各試験の測定精度についての検討を実施した。[嶋崎典子、河野直子、佐藤佳代子、板村繁之、楠英樹*、福田靖**、田代真人：*血液安全性研究部、**細菌第2部]

7. 分画試験法のバリデーションの実施

インフルエンザ HA ワクチンの分画試験において、1価のワクチン原液を用いて遠心条件及びシロ糖溶液の組成等の検討を実施した。今後、全ワクチンメーカーの全粒子ワクチン・スプリットワクチンの評価を順次実施し、その結果をもとに分画試験の試験条件等の見直しを行う予定である。[佐藤佳代子、板村繁之、田代真人]

8. 新型インフルエンザワクチン株製造のための9号棟施設のGMP準拠運用

第9号棟をワクチン株製造施設として稼働させるにあたり必要となる基準書や手順書について、昨年に引き続き、設備の運用方法、入退出手順、衛生管理方法について検討し、基準書、標準手順書などの文書整備及び改訂を行った。作成した文書に基づき、環境モニタリングの実施及び記録の保管、清浄化作業の実施及び記録の保管、昆虫相診断の実施及び対応策の検討などを行った。より充実した品質管理を行うために必要な文書整備や設備管理について引き続き検討を行っている。[佐藤佳代子、佐々木祐子*、小堺小由紀、白倉雅之、浅沼秀樹、有田知子、篠原克明**、網康至***、信澤枝里、板村繁之、田代真人：*細菌第2部、**バイオセーフティ管理室、***動物管理室]

国際協力業務

1. WHO-GISRSにおけるグローバルインフルエンザ流行株の2次元的抗原性分析への参加と協力

WHO-GISRS(Global Influenza Surveillance Response System)メンバーであるCambridge大学グループは、ウイルス抗原性変化を2次元的に分析するCartography法を開発し、ワクチン株選定会議に貢献している。国内分離株を同手法で解析するため、感染研で解析した流行株793株のHI (H3:264株、B型:323株、H1N1pdm09:206株)と535株(H3:179株、B: 232株、H1N1pdm09:124株)のシーケンスデータをCambridge大学へ提供した。Cartographyによる解析成績はWHOワクチン株選定会議へ提供され、WHO-GISRSへの貢献を果たした。[徐紅、岸田典子、藤崎誠一郎、高下恵美、今井正樹、伊東玲子、土井輝子、菅原裕美、金南希、江島美穂、佐藤彩、小田切孝人、田代真人]

2. 中国遼寧省CDCからの研修生への研修

国際協力室の依頼により、H23年10月25日、中国遼寧省CDCの研修生を受け入れ、インフルエンザセンターの施設見学およびインフルエンザウイルスサーベイランスに関する技術研修、情報交換を行った。[徐紅、小田切孝人、田代真人]

3. 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスの国際的標準化のための指針作成への参画

2011年7月に結成されたWHO GISRSの抗インフルエンザ薬耐性ワーキンググループに参加し、WHOインフルエンザ協力センターの研究者を中心としたメンバーとの電話会議等を通じて、抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスの国際的標準化のための指針を作成した。指針は世界各国のナショナルインフルエンザセンターにおいて抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスを実施する際の基本方針となるもので、WHOウェブサイトでの公開に向けて準備が進められている。また11月11日にリオデジャネイロで行われた第1回会議において、耐性株サーベイランスの方法に関する情報交換や耐性株判定基準についての問題点の共有をはかり、今後の継続的な活動について協議した。[高下恵美、高山郁代、小田切孝人、田代真人]

4. 国際インフルエンザウイルスデータベース(GISAID)ワーキンググループへの参加およびデータベース改良への貢献

インフルエンザウイルスの国際データベース(Global Initiative on Sharing All Influenza Data: GISAID)は2006年8月に構築・

公開されたデータベースであり、ヒト及び鳥インフルエンザウイルスについての情報を各国の研究者に無償で提供することを目的としている。2011年には、ドイツで開催されたシンポジウム“Breaking Through Influenza Information Walls”で行われたGISAID技術者会議に参加し、現行のGISAIDに対する要望、変更点を提示し、他の参加者と共に具体的な改善方法について議論した。現在、検討された項目に基づき順次、GISAIDのアップデートが進められている。[藤崎誠一郎、小田切孝人、田代真人]

5. WHO関連会議への出席とインフルエンザワクチン株選定に関する協議、技術改良への参画

WHOジュネーブ本部で2月、9月にそれぞれ開催されたインフルエンザワクチン株選定会議へ出席し、国内および日本周辺諸国から収集したウイルスの性状、薬剤耐性株の検出状況、ワクチン接種後の抗体保有状況、交叉反応性などの情報提供をし、次年度のワクチン株選定を他のWHOインフルエンザ協力センターと共に行った。また、6月にラオスビエンチャンで開催されたWHOナショナルインフルエンザセンター会議で北半球諸国のインフルエンザ流行株の性状とワクチン株、わが国の流行株の性状と薬剤耐性株検出状況について報告した。また、第2回WHOインフルエンザワクチン株選定技術改良会議に参加し、株選定のための新規技術開発や今後の選定会議の進め方等について協議した。[小田切孝人、藤崎誠一郎、岸田典子、徐紅、高下恵美、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、江島美穂、金南希、横山勝*、佐藤裕徳*、小口晃央**、山崎秀司**、藤田信之**、田代真人：*病原体ゲノム解析研究センター、**独立行政法人製品評価技術基盤機構バイオテクノロジー本部]

6. WHO A型インフルエンザウイルス亜型検出PCRプロトコールに関するWorking Group Meetingへの出席

平成23年6月14日～15日にジュネーブで開催されたWHO A型インフルエンザウイルス亜型検出PCRプロトコールに関するWorking Group Meeting)に出席し、WHOのA型インフルエンザウイルス亜型検出PCRプロトコールのアップデートについてと諸外国のナショナルインフルエンザセンターに対して行っているインフルエンザウイルスのPCR亜型診断の精度管理およびその継続性について、他のWHOインフルエンザ協力センター、WHO H5リファレンスラボラトリー、ナショナルインフルエンザセンター、OFFLU と協議した。[影山努]

7. 国際協力機構(JICA) ベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE) 能力強化計画プロジェクトにおける研修

JICAベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)能力強化計画プロジェクトにおいて、平成23年11月30日より2名の研修生に対して、インフルエンザウイルスの実験室診断法、実験室診断の精度管理についての研修を行った。[影山努]

8. ベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)における高危険度病原体の実験室診断能力強化への技術支援

ベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)において国際協力機構(JICA)が実施しているBSL3実験室の供与と技術移転のプロジェクトに参加し、NIHE及びRLs(ホーチミン・パスツール研究所、ニャチャン・パスツール研究所、タイグエン衛生疫学研究所)の職員を対象としたワークショップ「Meeting program on Laboratory Assessment of Influenza diagnostic capacity」に出席し、各研究所における鳥インフルエンザウイルスの実験室検査の詳細および地方との連携について提起された問題について協議するとともに、高病原性鳥インフルエンザウイルスの実験室診断を安全に且つ信頼性の高いレベルで実施するためのセミナーおよび技術支援を行った。[影山努]

9. H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するフェレット感染血清の作製

インドネシア国立保健研究開発研究所(NIHRD)から当センターに分与された高病原性鳥インフルエンザウイルス2株(A/Indonesia/NIHRD11771/2011, A/Indonesia/NIHRD11767/2011)の抗原解析のために、フェレット感染血清の作製を行った。ABSL3 施設において A/Indonesia/NIHRD11771/2011 株を5頭のフェレットに軽鼻感染させ、24日後再感染を行った。試採血を行った結果、HI抗体価の上昇が良くない3頭に対しては不活化ウイルスをアジュバントと共に接種し、ブーストを行った。結果、ホモ抗原に対するHI価は高く、また特異性の高い反応性を示す抗血清が得られた。このうちHI価が最も高い血清を用いて A/Indonesia/NIHRD11771/2011 と A/Indonesia/NIHRD11767/2011 株の抗原解析を行った。[有田知子、白倉雅之、今井正樹、浅沼秀樹、信澤枝里、田代真人]

10. インドネシアにおいてヒトから分離された H5N1 型高病原性鳥インフルエンザウイルスの抗原解析

インドネシア国立保健研究開発研究所 (NIHRD) から当センターに分与された H5N1 型高病原性鳥インフルエンザウ

ルス 2 株 (A/Indonesia/NIHRD11771/2011, A/Indonesia/NIHRD11767/2011) について抗原解析を行った。

その結果、NIHRD11767 と NIHRD11771 株は、同様な抗原性を示した。また、これらのウイルス株と同クレードのワクチン候補株である A/Indonesia/5/2005 に対する抗血清と、今回、作製した NIHRD11771 株に対する抗血清との反応性から、今回分与されたウイルス株 (NIHRD11767 および NIHRD11771) は、抗原性が異なっていることが示された。今後、同クレードの分離ウイルス株の抗原性がどのように変化していくか監視していく必要がある。[白倉雅之、有田知子、今井正樹、浅沼秀樹、信澤枝里、田代真人]

11. インドネシア共和国国立保健研究開発研究所 (NIHRD) におけるインフルエンザウイルスの遺伝子解析法の技術支援

インドネシア共和国国立保健研究開発研究所 (NIHRD) においてヒトより分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) の遺伝子解析を NIHRD と共同で行うために、NIHRD に赴き遺伝子解析に関する技術支援を行った。[白倉雅之、影山努]

12. インフルエンザワクチンの品質管理に関する WHO 関連会議への出席と国際協力に関する協議、技術改良への参画

9月、2月に開催されたWHOのインフルエンザワクチン株選定会議に出席し、次シーズンのワクチン株選定に基づきワクチン候補株の準備状況とワクチンの品質管理試験に使用する標準抗原等の作製準備について協議した。また、WHO ERLの一員として7月、1月に英国で開催されたインフルエンザワクチンの品質管理に関する国際会議に出席し、ワクチンの品質管理における課題等について協議した。[板村繁之]

13. WHO 関連ワークショップ (知的所有権を留意したインフルエンザリバースジェネティクス法の検討に関して) への参加

現在、新型インフルエンザワクチン製造用種株作製に使用されている Reverse Genetics 法 (RG 法) には、特許、知的所有権に関わる使用制限がかかっている。このような制約の中で、今後各 RG 法をワクチン株開発にどのように使用していくのかに関し、協議した。[信澤枝里]

14. 細胞培養法により分離された組織培養型インフルエンザワクチン製造用種ウイルスの鶏卵培養系への適合性に関する国際共同研究への参画

細胞培養ワクチン実用化の動きと連動して、細胞培養法による種ウイルス開発のための体制が整えられつつあるが、一方で鶏卵培養法による大量製造システムも世界的視野で見れば存続していくと思われる。そこで、細胞培養法により分離された組織培養型インフルエンザワクチン製造用種ウイルスが、鶏卵培養系に適合するかどうかを検証するため、国際共同研究が行なわれている。当センターもこの共同研究に参画し、試験デザインの立案等を行い、プロジェクトの推進に貢献した。[山本典生、原田勇一、高橋仁、中村一哉、浜本いつき、板村繁之、田代真人]

15. ベトナム南部における抗インフルエンザ薬耐性株サーベイラスシステム確立のための技術研修会

WHO-Viet Namからの要請を受けて、ベトナム南部における抗インフルエンザ薬耐性株サーベイラスシステムの確立をサポートするために、2011年9月にベトナムのNational Influenza Centre, Pasteur Institute Ho Chi Minh Cityで開催された抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス技術研修会にInternational Consultantとして参加した。本研修会へはNational Influenza Centreのスタッフ8名が参加し、薬剤耐性株サーベイランスに関する講義および抗インフルエンザ薬感受性試験、シークエンス解析等の検査法の実習が行われた。研修会終了後、WHO-Viet Namに対して、ベトナム南部における抗インフルエンザ薬耐性株サーベイラスシステムの確立に向けたRecommendationを提出した。[高下恵美]

研修業務

1. 平成23年度国立感染症研究所医師卒後臨床研修
10月24～28日に感染研で実施されたH23年度の医師卒後研修にて、インフルエンザの講義を担当した。[小田切孝人]
2. 検疫所へのインフルエンザウイルスの遺伝子検出および亜型同定法についての診断検査技術研修
主要検疫所7ヶ所の検査担当職員に対し、羽田空港の東京空港検疫所支所にて、検疫所に新規に導入されたプレートタイプのリアルタイムRT-PCR検査を中心としたA型インフルエンザウイルスの亜型同定法に関する診断検査技術研修を行った。研

修では各検疫所からの検査対応相談にも個別に対応し、研修成果が現場で反映されるように連携の強化が図られた。[影山努、中内美名、高山郁代]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表
 1. M. Ujike, M. Ejima, A. Anraku, K. Shimabukuro, M. Obuchi, N. Kishida, Xu Hong, E.Takashita, S. Fujisaki, K. Yamashita, H. Horikawa, Y. Kato, A. Oguchi, N. Fujita, M. Tashiro, T. Odagiri, and the Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Monitoring and Characterization of Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009 Virus, Jpn, 2009-2010. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 17, No. 3, March 2011
 2. M.Nakauchi, M.Ujike, M.Obuchi, E.Takashita, I.Takayama, M.Ejima, K.Oba, N.Konomi, T.Odagiri, M.Tashiro, T.Kageyama and the influenza virus surveillance group of Japan. Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -susceptible 275H substitutions in the neuraminidase gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay. Journal of Medical Virology,83(7),1121-1127,2011
 3. M.Ozawa, ST.Victor, AS.Taft, S.Yamada, C.Li, M.Hatta, S.C.Das, E.Takashita, S.Kakugawa, EA.Maher, G.Neumann and Y.Kawaoka. Replication-incompetent influenza A viruses that stably express a foreign gene. Journal of General Virology,92,2879-2888,2011
 4. Dapat C, Suzuki Y, Kon M, Tamura T, Saito R, Dapat I C, Yamazaki O, Odagiri T, Fujisaki S, Suzuki H. Phylogenetic analysis of an off-seasonal influenza virus A (H3N2) in Niigata, Japan, 2010. Jpn J Infect Dis. 2011;64(3):237-41.
 5. Imai M, Kawaoka Y. The role of receptor binding specificity in interspecies transmission of influenza viruses. Current Opinion in Virology, 2:160-167, 2012
 6. Watanabe T, Shinya K, Watanabe S, Imai M, Hatta M, Li C, Wolter BF, Neumann G, Hanson A, Ozawa M, Yamada S, Imai H, Sakabe S, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Ito M, Fukuyama S, Kawakami E, Gorai T,

- Simmons HA, Schenkman D, Brunner K, Capuano SV 3rd, Weinfurter JT, Nishio W, Maniwa Y, Igarashi T, Maki no A, Travanty EA, Wang J, Kilander A, Dudman SG, Suresh M, Mason RJ, Hungnes O, Friedrich TC, Kawaoka Y. Avian-Type Receptor-Binding Ability Can Increase Influenza Virus Pathogenicity in Macaques. *Journal of Virology*, 85:13195-13203, 2011.
7. Harada Y, Ninomiya-Mori A, Takahashi Y, Shirakura M, Kishida N, Kageyama T, Tada Y, Tashiro M, Odagiri T. Inactivated and adjuvanted whole-virion clade 2.3.4 H5N1 pre-pandemic influenza vaccine possesses broad protective efficacy against infection by heterologous clades of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in mice. *Vaccine*. 29(46):8330-8337, 2011
 8. Ikeno D, Kimachi K, Ibaragi K, Kudo Y, Goto S, Odoh K, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Kino Y. Differences in the priming effect of various clades/subclades of inactivated H5N1 vaccine for booster injection with heterologous clades of vaccine strains. *Vaccine*. 29: 4156-4161, 2011
 9. Nongluk Sriwilaijaroen, A. Kadowaki, Y. Onishi, N. Gato, M. Ujike, T. Odagiri, M. Tashiro, Y. Suzuki. Mumeferuland related HMF derivatives from Japanese apricot fruit juice concentrate show multiple inhibitory effects on pandemic influenza A(H1N1) virus. *Food Chemistry* 127, 1-9, 2011
 10. Fukushi S, Nakauchi M, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S; Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *Journal of Virological Methods*. 180(1-2):68-74, 2012
 11. Nobusawa E, Omagari K, Nakajima S, Nakajima K. Reactivity of human convalescent sera with influenza virus hemagglutinin protein mutants at antigenic site A. *Microbiol Immunol*. 2012 Feb;56(2):99-106
 12. Yoshioka A, Fukuzawa K, Mochizuki Y, Yamashita K, Nakano T, Okiyama Y, Nobusawa E, Nakajima K, Tanaka S. Prediction of probable mutations in influenza virus hemagglutinin protein based on large-scale ab initio fragment molecular orbital calculations. *J Mol Graph Model*. 2011 Sep;30:110-9.
 13. A. Yoshioka, K. Takematsu, I. Kurisaki, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, E. Nobusawa, K. Nakajima, and S. Tanaka, "Antigen-Antibody Interactions of Influenza Virus Hemagglutinin Revealed by the Fragment Molecular Orbital Calculation", *Theor. Chem. Acc.* 130 (2011) pp. 1197-1202.
 14. Fukuzawa K, Omagari K, Nakajima K, Nobusawa E, Tanaka S. Sialic acid recognition of the pandemic influenza 2009 H1N1 virus: binding mechanism between human receptor and influenza hemagglutinin. *Protein Pept Lett*. 2011 May;18(5):530-9.
 15. Yuasa N, Ogawa H, Koizumi T, Tsukamoto K, Matsumoto-Takasaki A, Asanuma H, Nakada H, Fujita-Yamaguchi Y. Construction and expression of anti-Tn-antigen-specific single chain antibody genes from hybridoma producing MLS128 monoclonal antibody. *J Biochem*. 151(4):371-81. 2012
 16. Aina A, Tamura S, Suzuki T, Ito R, Asanuma H, Tanimoto T, Gomi Y, Manabe S, Ishikawa T, Okuno Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Hasegawa H. Characterization of neutralizing antibodies in adults after intranasal vaccination with an inactivated influenza vaccine. *J Med Virol*. 84(2):336-44. 2012
 17. Asanuma H, Zamri NB, Sekine S, Fukuyama Y, Tokuhara D, Gilbert RS, Fukuiwa T, Fujihashi K, Sata T, Tashiro M, Fujihashi K. A novel combined adjuvant for nasal delivery elicits mucosal immunity to influenza in aging. *Vaccine*. 17;30(4):803-12. 2012
 18. Nakao R, Hasegawa H, Ochiai K, Takashiba S, Aina A, Ohnishi M, Watanabe H, Senpuku H. Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* elicit a mucosal immune response. *PLoS ONE* 6(10): e26163, 2011
 19. Suzuki T, Aina A, Nagata N, Sata T, Sawa H, Hasegawa H. A novel function of the N-terminal domain of PA in assembly of influenza A virus RNA polymerase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 14(4):719-26, 2011
 20. Meguro S, Tomita M, Katsuki T, Kato K, Oh H, Aina A, Ito R, Takeda S, Kawai T, Atsumi Y, Itoh H, Hasegawa H. Plasma 25-hydroxyvitamin D is independently associated with hemoglobin concentration in male subjects with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2011:362981, 2011
 21. Nakauchi, M., Yasui, Y., Miyoshi, T., Minagawa, H., Tanaka, T., Tashiro, M., Kageyama, T. One-step, real-time rev

- erse transcriptase-PCR assays for detecting and subtyping pandemic influenza A/H1N1 2009, seasonal influenza A/H1N1, and seasonal influenza A/H3N2 viruses. *J. Virol. Methods*. 171:156–162, 2011.
22. Nakauchi, M., Yoshikawa, T., Nakai, H., Sugata, K., Yoshikawa, A., Asano, Y., Ihira, M., Tashiro, M., Kageyama, T. Evaluation of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for rapid diagnosis of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus. *J. Med. Virol.* 83:10–15, 2011
 23. Fujitsuka, A., Tsukagoshi, H., Arakawa, M., Goto-Sugai, K., Ryo, A., Okayama, Y., Mizuta, K., Nishina, A., Yoshizumi, M., Kaburagi, Y., Noda, M., Tashiro, M., Okabe, N., Mori, M., Yokota, S., Kimura, H. A molecular epidemiological study of respiratory viruses detected in Japanese children with acute wheezing illness *BMC Infect. Dis.* 11: 168 (2011); doi:10.1186/1471-2334-11-168 (2011)
 24. Hurt, A., Chotpitayasunondh, T., Cox, N., Daniels, R., Fry, A., Gubareva, L., Hayden, F., Hui, D., Hungnes, O., Lackenby, A., Lim, W., Meijer, A., Penn, C., Tashiro, M., Uyeki, T., Zambon, M. Antiviral resistance during the A(H1N1) 2009 influenza pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives *Lancet Infect. Dis.* doi:10.1016/S1473-3099(11)70318-8 (2011)
 25. WHO Writing Group, William K. Ampofo, W. K., Baylor, N., Cobey, S., Cox, N., Daves, S., Edwards, S., Ferguson, N., Grohmann, G., Hay, A., Katz, J., Kullabutr, K., Lambert, L., Lewandowski, R., Mishra, A. C., Monto, A., Sequeira, M., Tashiro, M., Waddell, A. L., Wairagkar, N., Wood, J., Zambon, M., Zhang, W. Improving influenza vaccine virus selection. Report of a WHO informal consultation held at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 14–16 June 2010. *Influenza and Other Resp. Virus*. 6: 142-152, 2012. (DOI:10.1111/j.1750-2659.2011.00277x (2011))
 26. Yanagita, H., Yamamoto, N., Fuji H., Liu, X., Takaku, H., Hasegawa, H., Odagiri, T., Tashiro, M., Hoshino, T. A mechanism of drug resistance of hemagglutinin of influenza virus and potent scaffolds inhibiting its function. *ACS Chem. Biol.* 7(3):552-62, 2012
 27. Ohnishi, K., Takahashi, Y., Kono, N., Nakajima, N., Mizukoshi, F., Misawa, S., Yamamoto, T., Mitsuki, Y., Fu, S., Hirayama, N., Ohshima, M., Ato, M., Kageyama, T., Odagiri, T., Tashiro, M., Kobayashi, K., Itamura, S., Tsunetsugu-Yokota, Y. Immunological detection of H5N1 influenza viruses by newly established monoclonal antibodies *Jpn. J. Infect. Dis.*: 65, 19-27, 2012
 28. Kishida, N., Fujisaki, S., Yokoyama, N., Sato, H., Saito, R., Ikematsu, H., Xu, H., Takashita, E., Tashiro, M., Takao, S., Yano, T., Suga, T., Kawakami, C., Abe, K., Kajiyama, K., Saito, H., Shimada, S., Watanabe, S., Aoki, S., Taira, K., Yamada, T., Lin, J.-H., Odagiri, T. Evaluation of influenza virus A/H3N2 and B vaccines on the basis of cross-reactivity of postvaccination human serum antibodies against influenza viruses A/H3N2 and B isolated in MDCK cells and embryonated hen eggs *Clin. Vaccine Immunol.* 19: 897-908, 2012.
 29. Yoshida, A., Kiyota, N., Kobayashi, M., Nishimura, K., Tsutsui, R., Tsukagoshi, H., Hirano, E., Yamamoto, N., Ryo, A., Saitoh, M., Harada, S., Inoue, O., Kozawa, K., Tanaka, R., Noda, M., Okabe, N., Tashiro, M., Mizuta, K., Kimura, H. Molecular epidemiology of attachment glycoprotein (G) gene in respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infection in Japan in 2009-2010 *J. Med. Microbiol.* 61: 820–829, 2012.
 30. WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group Continued evolution of highly pathogenic avian influenza A (H5N1): updated nomenclature. *J. Influenza. Other Resp. Virus.* 6:1-5, 2012
 31. Sriwilajaroen, N., Fukumoto, S., Kumagai, K., Hiramatsu, H., Odagiri, T., Tashiro, M., Suzuki, Y. Antiviral effects of *Psidium Guajava* Linn. (guava) tea on the growth of clinical isolated H1N1 viruses: its role in viral hemagglutination and neuraminidase inhibition. *Antiviral Research* 94 :139-146, 2012.
 32. Members of the Western Pacific Region Global Influenza Surveillance and Response System Epidemiological and virological characteristics of influenza in the Western Pacific Region of the World Health Organisation, 2006-2010. *PLoS One*. 7: e37568, 2012. 29 May 2012 10.1371/journal.pone. e37568 (2012)
 33. Akazawa D, Morikawa K, Omi N, Takahashi H, Nakamura N, Mochizuki H, Date T, Ishii K, Suzuki T, Wakita T. Production and characterization of HCV particles from serum-free culture. *Vaccine*. 29:4821-4828, 2011
 34. Harvey R, Hamill M, Robertson JS, Minor PD, Vodeiko GM,

- Weir JP, Takahashi H, Harada Y, Itamura S, Bamford P, Dalla Pozza T, Engelhardt OG. Application of deglycosylation to SDS PAGE analysis improves calibration of influenza antigen standards. *Biologicals*. 40(1):96-99, 2012
35. Sato K, Iwai A, Nakayama Y, Morimoto J, Takada A, Maruyama M, Kida H, Uede T, Miyazaki T. Osteopontin is critical to determine symptom severity of influenza through the regulation of NK cell population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 417(1): 274-279, 2012
36. Morimoto J, Sato K, Nakayama Y, Kimura C, Kajino K, Matsui Y, Miyazaki T, Uede T. Osteopontin modulates the generation of memory CD8+ T cells during influenza virus infection. *J Immunol.* 187(11): 5671-83, 2011
2. 和文発表
1. 高下恵美 : Pandemic(H1N1)2009ウイルスと耐性 インフルエンザ 12: 273-278, 2011
2. 高下恵美 : Q&A耐性ウイルスは日本中に拡がっているのでしょうか インフルエンザ 13: 30, 2011
3. 藤崎誠一郎, 田代真人 : インフルエンザの歴史と疫学呼吸と循環 59: 961-971, 2011
4. 影山 努 : 【インフルエンザ-その現状と対応】 インフルエンザ検査法の現状と動向. 化学療法の領域. 27(12):2678-2683. 2011.
5. 大場邦弘, 小林匠, 甘利昭一郎, 生田陽二, 石川涼子, 滝有希子, 内山健太郎, 吉田知広, 野田絵理, 河野寿夫, 松井清彦, 高山郁代, 中内美名, 影山努. : Reverse transcripton-Loop-mediated Isothermal Amplification(RT-LAMP)法を用いたA型およびH1 pdm 2009インフルエンザウイルス検出キットの臨床的有用性の検討. *小児科臨床*. 65(2):275-279. 2012.
6. 白倉雅之, 田代真人 : 序「One flu の概念に基づいたインフルエンザ対策」化学療法の領域 27 (12): 2638-2640. 2011
7. 相内章, 長谷川 秀樹 : 経鼻投与型インフルエンザワクチンの開発とその有効性 化学療法の領域、27(12):2702-2708, 2011
8. 原田勇一, 板村繁之 : インフルエンザワクチン 日本臨床, 69 (9): 1567-1570, 2011
9. 山本典生 : 細胞培養インフルエンザワクチンの開発 化学療法の領域, 27(12):78-84, 2011
10. 山本典生 : 新型インフルエンザ クリニクス, 313:8-9, 2011
11. 山本典生:HIV ワクチンと新規抗HIV薬の開発状況 治療, 93(11):2290-2293, 2011
12. 篠原克明, 嶋崎典子.: バイオハザード対策用防護服材料の性能評価. *クリーンテクノロジー* 22(6) :58-64,2012
13. 板村繁之 : パンデミックインフルエンザワクチン. *総合臨床* 60: 2215-2217, 2011
14. 吉川哲史, 中井英剛, 菅田健, 吉川明子, 浅野喜造, 井平勝, 影山努, 中内美名, 仙波晶平, 森安義, 神田秀俊 : RT-LAMP 法による A 型および新型インフルエンザウイルス(AH1 pdm)検出の臨床的検討. *診療と新薬* 48(1):19-26(2011)
- II. 学会発表
1. 国際学会
1. E.Takashita, M.Ejima, S.Fujisaki, N.Kim, N.Kishida, H.Xu, H.Sugawara, R.Itoh, T.Doi, M.Tashiro and T.Odagiri Surveillance of antiviral drug-resistant pandemic influenza A(H1N1)2009 viruses in Japan Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Pathogenesis of Influenza: Virus-Host Interactions, Hong Kong, May 2011.
2. E.Takashita, M.Ejima, I.Takayama, M.Nakauchi, S.Fujisaki, N.Kim, N.Kishida, H.Xu, H.Sugawara, R.Itoh, T.Doi, T.Kageyama, M.Tashiro and T.Odagiri Detection of antiviral-resistant pandemic influenza A(H1N1)2009 (A/H1N1pdm09) viruses by a combination of chemiluminescent and fluorescent neuraminidase inhibitor susceptibility assays in Japan XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011.
3. H.Xu, N.Kishida, E.Takashita, S.Fujisaki, R.Ito, T.Doi, H.Sugawara, M.Ejima, N.Kim, M.Tashiro, T.Odagiri, and the influenza virus surveillance group of Japan Antigenic and genetic characterizations of influenza viruses isolated in 2010/11 season in Japan XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011.
4. E.Takeda, A.Sakurai, E.Takashita and J.Yasuda Tetherin/bst-2 functions as an antiviral cellular factor against influenza virus XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011.

5. N.Kishida, H.Xu, H.Sugawara, R.Ito, T.Doi, E.Takashita, S. Fujisaki, M.Ejima, N.Kim, R.Saito, H.Ikematsu, M.Tashiro and T.Odagiri Cross-reactivity of human serum antibodies elicited by trivalent influenza vaccine for 2010/11 season against influenza A/H3N2 and B viruses isolated in embryonated eggs and MDCK cells XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011.
6. C.Kawakami, E.Takashita, M.Ejima, S.Fujisaki, N.Kim, S.Utsuku, E.Kurata, M.Iwata, T.Toyozawa, T.Odagiri and M.Tashiro Neuraminidase inhibitor-resistant influenza A viruses detected in the 2010/11 season in Yokohama, Japan XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011.
7. M.Nakauchi, E.Takashita, M.Tashiro, H.Nishimura and E.Nobusawa Analysis of antigenic sites on the HA protein of Pandemic influenza H1N1pdm09 virus, recognized by human antibody XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011.
8. I.Takayama, E.Takashita, M.Ejima, M.Nakauchi, S.Fujisaki, N.Kim, N.Kishida, H.Xu, H.Sugawara, R.Itoh, T.Doi, T.Kageyama, T.Odagiri and M.Tashiro Improved surveillance system to detect antiviral-resistant influenza A/H1N1pdm09 viruses in Japan Influenza Antivirals: Efficacy and Resistance, Rio de Janeiro, Brazil, November 2011.
9. I. Takayama, S. Shimada, M. Nakauchi, T. Minegishi, M. Tashiro, T. Kageyama: A quantitative definition of the 275H and 275Y proportion in neuraminidase of the pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by real-time duplex RT-PCR assay. XV International Congress of Virology, Sapporo, September, 2011
10. H. Asanuma, M. Nakauchi, K. Sato, E. Nobusawa, A. Aina, N. Yamamoto, N. Konomi, H. Hasegawa, M. Tashiro: Comparison of influenza A/H1N1pdm09 vaccine productions in eggs versus cell cultures and the protective immune responses induced in mice. XV International Congress of Virology, Sapporo, September, 2011
11. K. Iha, M. Nakauchi, S. Taniguchi, S. Fukushi, T. Mizutani, M. Ogata, S. Kyuwa, M. Saijo, Victor Romanowski, Delia A Enria, S. Morikawa: Establishment of serological diagnosis of Argentine hemorrhagic fever using recombinant antigens. XV International Congress of Virology, Sapporo, September, 2011
12. K. Sato, H. Asanuma, M. Kataoka, N. Nagata, M. Tashiro, S. Itamura :Morphological characterization of A/H1N1pdm09 viruses isolated in egg from clinical specimens International Union of Microbiological Societies, 2011 July, Sapporo
13. A. Aina, R. Ito, H. Asanuma, T. Suzuki, T. Tanimoto, T. Odagiri, S. Tamura, T. Sata, M. Tashiro, H. Hasegawa : Intranasal administration of 2009/10 annual influenza vaccine induce the cross-protection against 2009 pandemic influenza virus infection International Union of Microbiological Societies, 2011 July, Sapporo
14. R. Ito, A. Aina, H. Asanuma, T. Suzuki, J. Chiba, S. Tamura, M. Tashiro, T. Sata, H. Hasegawa :Analysis of the immune responses after intranasal booster influenza vaccine with heterologous virus priming International Union of Microbiological Societies, 2011 July, Sapporo
15. Y. Harada, H. Takahashi, M. Shirakura, E. Nobusawa, N. Yamamoto, K. Nakamura, I. Hamamoto, H. Asanuma, T. Odagiri, M. Tashiro, S. Itamura : Growth ability of reverse genetically generated influenza A/H1N1pdm09 viruses in MDCK and LLC-MK2 cell lines International Union of Microbiological Societies, 2011 July, Sapporo
16. H. Asanuma, S. Sekine, Y. Fukuyama, A. Aina, H. Hasegawa, M. Tashiro, K. Fujihashi :Effectiveness of Pre-administered Nasal Adjuvants for the Induction of Influenza-specific IgA Antibody Responses in the Upper Respiratory Tract. International Congress of Mucosal Immunology, 2011 July, Paris
17. K. Sato, H. Asanuma, M. Kasai, S. Itamura, M. Tashiro : Evaluation of the Incorporation of Influenza Vaccines by Antigen Presenting Cells. International Congress of Mucosal Immunology, 2011 July, Paris
18. A. Aina, S. Tamura, E. Riet, T. Suzuki, R. Ito, H. Asanuma, T. Tanimoto, Y. Gomi, T. Odagiri, M. Tashiro, T. Sata, T. Kurata, H. Hasegawa : Intranasal Administration of an Influenza Vaccine Effectively Induces the Neutralizing Secretory IgA Antibodies on the Surface of Nasal Mucosa in Human. International Congress of Mucosal Immunology, 2011 July, Paris
19. Kawaguchi, A, Nakamura, I, Thomas, Y, Bernard Hangombe,

- Aaron Mweene, Kimura, T, David Wang, Sawa, H, Ishii, A
Surveillance of retroviruses in Zambian primates (monkeys and baboons) International Union of Microbiological Societies 2011 congress, Sapporo, Hokkaido, November, 2011
20. Iha, H, Ikebe, E, Kawaguchi, A, Taguchi, S, Hishizono, A, Tanaka, Y, Sawa, H, Ogata, M, Hori, M, Hujisawa, J, Hasegawa, H.: Molecular shaperon inhibitor-based treatment against ATL: Its in vitro and in vivo evaluation. International Union of Microbiological Societies 2011 congress, Sapporo, Hokkaido, November, 2011
 21. Yamazaki T, Teshima Y, Ninomiya D, Nagashima M, Arai Y, Fujimoto A, Ainai A, Hasegawa H, Chiba J. Passive immunotherapy against influenza virus infection using the expression of neutralizing anti-hemagglutinin monoclonal antibodies from plasmids by hydrodynamics-based procedure. IUMS2011 15th International Congress of Virology, Sapporo, 2011
 22. Hasegawa H, Ainai A, van Riet E, Suzuki T, Ito R, Tanimoto T, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Tamura S. Intranasal administration of an inactivated whole-virion influenza vaccine effectively induces the neutralizing antibodies both in the serum and the nasal wash in human. IUMS2011 15th International Congress of Virology, Sapporo, 2011
 23. Van Riet E, Ainai A, Ito R, Suzuki T, Tamura S, Tashiro M, Hasegawa H. Influenza specific IgA producing serum memory B cells correlate to protective antibodies in the serum as well as local IgA responses. IUMS2011 15th International Congress of Virology, Sapporo, 2011
 24. Suzuki T, Ainai A, Nagata N, Sata T, Hasegawa H. Role of the N-terminal region of the PA subunit in nuclear import and assembly of influenza A virus RNA polymerase. IUMS2011 15th International Congress of Virology, Sapporo, 2011
 25. Nakao R, Hasegawa H, Ainai A, Watanabe H, Ohnishi M, Senpuku H. Immunological properties of outer membrane vesicle from *Porphyromonas Gingivalis*. IUMS2011 13th International Congress of BAM and Mycology, Sapporo, 2011
 26. Ainai A. The protective effects of intranasal vaccination on influenza virus infection in mice, monkeys, and humans. 5th Vaccine and ISV, Seattle, 2011
 27. Van Riet E, Ainai A, Ito R, Suzuki T, Tamura S, Tashiro M, Hasegawa H. Intranasal influenza vaccination in healthy human volunteers induces both systemic and local neutralizing antibodies as well as humoral memory responses. NVVI Annual Meeting 2011 (Dutch Society of Immunology), Noordwijkerhout, 2011
 28. H. Takahashi, Y. Harada, N. Shimasaki, K. Nakamura, I.Hamamoto, N.Yamamoto, T.Odagiri, S.Itamura, M. Tashiro : Inefficient ability of LLC-MK2 cells in supporting the growth of influenza viruses isolated from clinical specimens: Analysis of adaptation of viruses to LLC-MK2 cells and underlying mechanism. 8th International Congress of Virology, Sapporo, September 2011
 29. K. Nakamura, Y.Harada, H.Takahashi, I.Hamamoto, M. Tashiro, N.Yamamoto: Applicability of plaque-cloning method to a prevention against genetic alteration of influenza vaccine-seed. 8th International Congress of Virology, Sapporo, September 2011
 30. I.Hamamoto, N.Yamaguchi, S.Ogishima, K.Miyaguchi, Y.Harada, H.Takahashi, M.Tashiro, and N.Yamamoto. Analysis of influenza virus infection in human nasopharyngeal and oropharyngeal cells. The Fourth ESWI Influenza Conference. 11 September 2011, Malta
 31. T.Hoshino, H.Yanagita, H.Fuji, Xinli Liu, N.Yamamoto. Development of the anti-viral agents blocking the function of hemagglutinin of influenza virus: 8th International Congress of Virology, Sapporo, September 2011
 32. N.Simazaki, H.Takahashi, S.Itamura, M.Tashiro, Comparison of antigenic stability of influenza viruses and vaccines among different vaccine viruses. XV International Congress of Virology, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, September 2011.
 33. T.Ohkura, Y.Kikuchi, N.Kono, S.Itamura, K.Komase, F.Momose, Y.Morikawa: Epitope mapping of neutralizing antibody in avian influenza A H5N1 virus hemagglutinin and construction of its single-chain variable fragment. XV International Congress of Virology, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, September 2011.

2. 国内学会
 1. 小田切孝人、岸田典子、徐紅、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、高下恵美、藤崎誠一郎、江島美穂、金南希、田代真人 国内外で分離された2010/11シーズンのインフルエンザ流行株について 第25回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 富山、2011年6月
 2. 江島美穂、高下恵美、藤崎誠一郎、金南季、岸田典子、徐紅、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、田代真人、小田切孝人、地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスおよび耐性株検出状況について 第25回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 富山、2011年6月
 3. 川上千春、百木智子、七種美和子、宇宿秀三、岩田真美、豊澤隆弘、高下恵美、江島美穂、小田切孝人、田代真人 2010/2011シーズンに横浜市で検出した抗インフルエンザ薬耐性ウイルス 第25回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 富山、2011年6月
 4. 高下恵美、本村和嗣 2010/11シーズンにおける日本国内の抗インフルエンザ薬耐性株検出状況 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会 山形、2011年10月
 5. 川上千春、七種美和子、岩田真美、高下恵美 横浜市におけるA型インフルエンザウイルスの薬剤耐性株サーベイランス 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会 山形、2011年10月
 6. 岸田典子、藤崎誠一郎、横山勝、佐藤裕徳、齋藤玲子、池松秀之、徐紅、高下恵美、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、江島美穂、金南希、佐藤彩、田代真人、小田切孝人「インフルエンザワクチン接種後のヒト血清抗体の交叉反応性をもとに評価した2010/11シーズンA/H3およびB型ワクチンの効果」第15回日本ワクチン学会学術集会、東京、2011年12月
 7. 高下恵美、江島美穂、藤崎誠一郎、金南希、岸田典子、徐紅、今井正樹、菅原裕美、伊東玲子、土井輝子、佐藤彩、田代真人、小田切孝人 抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの検出と性状解析 First Negative Strand Virus-Japan Symposium 長崎、2012年1月
 8. 小田切孝人 インフルエンザワクチン株選定プロセスとワクチンの問題点 First Negative Strand Virus-Japan Symposium 長崎、2012年1月
 9. 小田切孝人 ヒトのサイドから見た高病原性鳥インフルエンザの流行とワクチン開発 第153回日本獣医学会学術集会 大宮、2012年3月
 10. 相内章、浅沼秀樹、谷本武史、小田切孝人、田村慎一、田代真人、長谷川秀樹 2009/10季節性インフルエンザワクチンの経鼻投与によるA/H1N1pdm09ウイルスの感染防御 第15回日本ワクチン学会学術集会、東京、2011年12月
 11. 相内章：粘膜免疫を利用した経鼻インフルエンザワクチン 第1回 家畜感染症学会シンポジウム、東京、2011年6月
 12. 不動聡志、石井和彦、小川博史、松浦崇晃、柳田浩、額賀路嘉、山本典生、鈴木優章、根矢三郎、星野忠次 インフルエンザエンドヌクレアーゼ活性部位の計算機解析と阻害化合物の探索 日本薬学会 132 年会、札幌 2012年3月
 13. Kayoko Sato, Atsushi Iwai, Yosuke Nakayama, Junko Morimoto, Ayato Takada, Hiroshi Kida, Toshimitsu Uede, and Tadaaki Miyazaki : Distinct involvement of osteopontin in the infection of different types of influenza viruses. 第10回オステオポンチン研究会、札幌、2011年6月
 14. Kayoko Sato, Michiyuki Kasai : Trafficking and delivery of influenza vaccines by antigen presenting cells. 第41回日本免疫学会学術集会、千葉、2011年11月
 15. 小淵正次、高下恵美、堀元栄詞、小原真弓、岩井雅恵、江島美穂、小田切孝人、小西道雄、佐多徹太郎、滝澤剛則：富山県におけるノイラミニダーゼ阻害薬耐性インフルエンザ A(H1N1)2009 ウイルスの検出、第48回細菌学会中部支部総会、2011年10月
 16. Itsuki Hamamoto, Nobumasa Yamaguchi, Soichi Ogishima, Ken Miyaguchi, Yuichi Harada, Hitoshi Takahashi, Masato Tashiro, and Norio Yamamoto. Analysis of influenza virus infection in human nasopharyngeal and oropharyngeal cells. 第34回日本分子生物学会、横浜、2011年12月

